

XP-002200998

AN - 1966-11971F [00]

CPY - TEIK

DC - B00

FS - CPI

MC - B01-A03 B12-L05

M5 - [01] S001 S003 S005 S502 S503 S617 S702 S703 S802 S803 T502 T517 T717  
S030 S033 S050 S132 S133 S134 S142 S143 S730 S735 S736 S830 T531 T534  
T536 U500 U501 P930 Q252 M900

PA - (TEIK ) TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

PN - JP39005480B B 00000000 DW196800 000pp

PR - JP19610009885 19610325

AB - J64005480 The following process and compounds (II) and (III) produced  
thereby:-

- (III) where R1 = H, lower alkyl or acyl
- R2 = lower alkyl
- Process is specifically described for:
- R1 = H R2 = CH3
- H C2H5
- Compounds have hair growth promoting activity with weak side-effects  
such as female hormone activity.

IW - OESTRANE DERIVATIVE

IKW - OESTRANE DERIVATIVE

NC - 001

OPD - 1961-03-25

ORD - 1900-00-00

PAW - (TEIK ) TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

TI - Oestrane derivs



て反応時間を短縮することもできる。

次に常法に従つてステロイドのA環を還元しないような還元方法。即ち例えば錯金属水素化物またはアルコールとアルカリ金属による還元例えばエタノール中の水素化ホウ素ナトリウム、エーテル中の水素化アルミニウムリチウム、アルコールと金属ナトリウム等を用いる還元方法によつて、17-アルキルイミノ体(Ⅲ)を還元すれば17-アルキルアミノ体(Ⅳ)が収率よく得られる。このアミンは酸の存在により容易に酸附加塩を生成する。

本発明の目的物とする化合物(Ⅲ、Ⅳ)ならびにその化合物(Ⅳ)は副作用としての女性ホルモン作用が極めて弱い発毛促進物質で医薬品として有用であり、化合物(Ⅲ)はその中間体である。

次に実施例を示すが本発明はもちろんこれに限定されるものでない。

#### 実施例1

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメチルアミン5ccに溶解し、加圧器中で一夜室温に放置し、次いで未反応のメチルアミンを溜去し残液をメタノールより再結晶すると、融点285°Cの17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール470mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} 278\text{m}\mu, \epsilon: 2500$

#### 実施例2

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメタノール20ccに加え、飽和エチルアミン水溶液10ccを加えて水浴上に6時間反応させる。次いでメタノールを溜去し析出した結晶を濾別しエタノールより再結晶すると、融点280°Cの17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール380mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} 277\text{m}\mu, \epsilon: 2510$

#### 実施例3

実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgをエタノール20ccに加え、さらに水素化ホウ素ナトリウム700mgを加え室温に一夜夜撹拌し、次いで水浴上に1時間処理し、冷後未反応の水素化ホウ素ナトリウムを酢酸にて分解し、水を加えて析出した結晶を濾別し、エタノールより再結晶すると融点252°Cの17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} 277\text{m}\mu, \epsilon: 2480$

赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

この遊離アミン50mgを1ccの酢酸に溶解し、次い

で減圧にて濃縮し、残液を酢酸エチルより再結晶すると融点262~3°Cの無色針晶の酢酸塩47mgを得た。

#### 実施例4

実施例2の方法によつて得られる17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを、実施例3と同様に水素化ホウ素ナトリウムにて還元し、融点245°Cの17-エチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール220mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} 277\text{m}\mu, \epsilon: 2500$

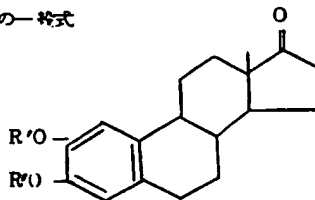
赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

#### 実施例5

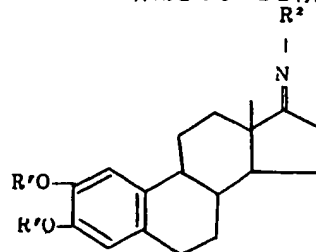
実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを無水エーテル50ccと無水テトラヒドロフラン50ccに加え、水素化アルミニウムリチウムの600mgを加え水浴上に5時間加熱撹拌する。冷後酢酸エチルにて未反応の水素化アルミニウムリチウムを分解し、2N-塩酸にて処理し有機溶媒層を分りし、以下常法により精製処理し、17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

#### 特許請求の範囲

##### 1 次の一様式



(式中R'は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす)を有する17-ケート-エストラン誘導体に一般式 $\text{NHR}^2$ (R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わす)を有するアルキルアミンを作用させることを特徴とする次の一般式



(式中R'およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを表わす)を有する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体の製法。



16 D 611 ①, ②  
(30 B 3)

特 許 公 報

特許出願公告  
昭39-5480  
公告 昭39.4.24  
(全3頁)

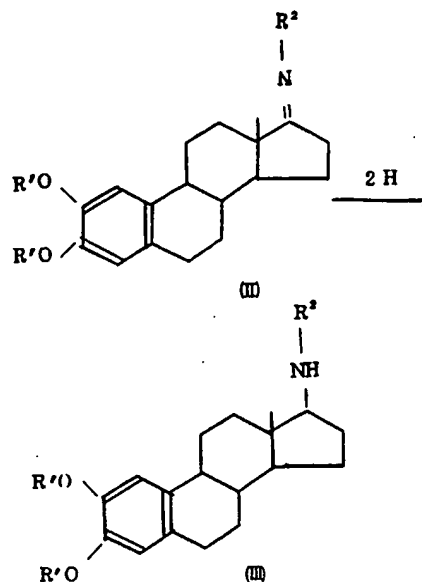
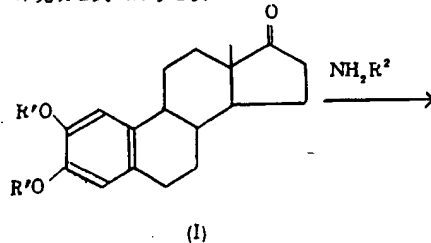
エストラン誘導体の製造法

特 願 昭 36-9885  
出 願 日 昭 36.3.25  
発 明 者 山本俊平  
京都市右京区聖隷院川原町58 京都大学  
医学部附属病院内  
同 松原忠世  
同 所  
同 鈴木安司  
横浜市鶴見区下野谷町1の13 鶴見化学  
研究所内  
同 中馬一操  
同 所  
出 願 人 帝國興業株式会社  
東京都港区赤坂溜池町20 東邦ビルデ  
ィング  
代 表 者 山口栄一  
代 理 人 弁理士 小林正雄

発明の詳細な説明

本発明は新規なる17-アルキルイミノ-または17-アルキルアミノ-エストラン誘導体の製造法に関する。本発明によればエストランのA環に2個の水酸基を有する17-ケート化合物またはその水酸基における誘導体(I)を原料とし、これにアルキルアミン(アルキル基は低級アルキル基である)を縮合させることにより、17-アルキルイミノ-エストラン誘導体(II)が製造される。またかくして得られる17-アルキルイミノ化合物を還元することにより、17-アルキルアミノ-エストラン誘導体(III)が製造される。

本発明を式で示すと次のとおりである。



式中Rは水素原子、低級アルキル基またはアシル基を、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わし、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の基を意味する。

本発明の実施方法について説明すると、例えば2-ニトロエストロンより製造される1・8・5(10)-エストラトリエン-2・8-ジオール-17-オン原料としこの17-ケートン体(I)に低級アルキルアミン例えばメチルアミンまたはエチルアミンを作用させると17-アルキルイミノ体(II)を生成する。このイミノ化の際液状のアミンはそのまま使用できるが、メチルアミンのごとき常温で気体のまたは気体になりやすいアミン即ち沸点の低いアミン類を使用する場合は、加圧容器中で液化した状態で原料の17-ケートン体(I)と反応させることが適当である。またこのイミノ化の際アミンを不活性の有機溶媒例えばエタノール、ベンゼン等に冷時吸収せしめて使用し、あるいは不活性の有機溶媒中でアミンを飽和水溶液として使用し反応に供することができる。またアルキルアミンの塩例えば塩酸塩と塩基例えば炭酸カリウムにより反応時遊離のアルキルアミンを発生させながらイミノ化を行うこともできる。R'がアシル基の場合はこの反応に際し通常は脱アシル化も行われる。反応は室温またはそれ以上の温度にて行うのが普通である。さらに触媒として例えば塩化アンモニウム、塩化カルシウム等を用い

て反応時間を短縮することもできる。

次に常法に従つてステロイドのA環を還元しないような還元方法。即ち例えば錯金属水素化物またはアルコールとアルカリ金属による還元例えばエタノール中の水素化ホウ素ナトリウム、エーテル中の水素化アルミニウムリチウム、アルコールと金属ナトリウム等を用いる還元方法によつて、17-アルキルイミノ体(Ⅲ)を還元すれば17-アルキルアミノ体(Ⅳ)が収率よく得られる。このアミンは酸の存在により容易に酸附加塩を生成する。

本発明の目的物とする化合物(Ⅲ)、(Ⅳ)ならびにその化合物(Ⅳ)は副作用としての女性ホルモン作用が極めて弱い発毛促進物質で医薬品として有用であり、化合物(Ⅲ)はその中間体である。

次に実施例を示すが本発明はもちろんこれに限定されるものでない。

#### 実施例1

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメチルアミン5ccに溶解し、加圧器中で一夜室温に放置し、次いで未反応のメチルアミンを溜去し残液をメタノールより再結晶すると、融点285°Cの17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール470mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}}$  278m $\mu$ ,  $\epsilon$ :2500

#### 実施例2

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメタノール20ccに加え、飽和エチルアミン水溶液10ccを加えて水浴上に6時間反応させる。次いでメタノールを溜去し析出した結晶を濾別しエタノールより再結晶すると、融点280°Cの17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール380mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  277m $\mu$ ,  $\epsilon$ :2510

#### 実施例3

実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgをエタノール20ccに加え、さらに水素化ホウ素ナトリウム700mgを加え室温に一昼夜撹拌し次いで水浴上に1時間処理し、冷後未反応の水素化ホウ素ナトリウムを酢酸にて分解し、水を加えて析出した結晶を濾別し、エタノールより再結晶すると融点252°Cの17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}}$  277m $\mu$ ,  $\epsilon$ :2480

赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

この遊離アミン50mgを1ccの酢酸に溶解し、次い

で減圧にて濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶すると融点262~3°Cの無色針晶の酢酸塩47mgを得た。

#### 実施例4

実施例2の方法によつて得られる17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを、実施例3と同様に水素化ホウ素ナトリウムにて還元し、融点245°Cの17-エチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール220mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}}$  277m $\mu$ ,  $\epsilon$ :2500

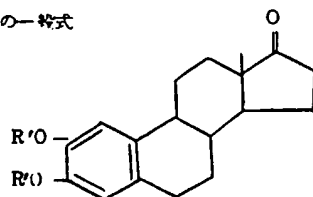
赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

#### 実施例5

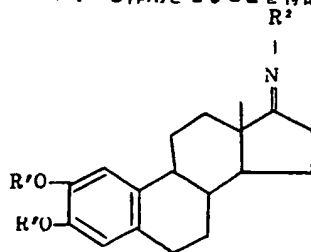
実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを無水エーテル50ccと無水テトラヒドロフラン50ccに加え、水素化アルミニウムリチウムの600mgを加え水浴上に5時間加熱撹拌する。冷後酢酸エチルにて未反応の水素化アルミニウムリチウムを分解し、2N-塩酸にて処理し有機溶媒層を分りし、以下常法により精製処理し、17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

#### 特許請求の範囲

##### 1 次の一般式



(式中R'は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす)を有する17-ケート-エストラン誘導体の一般式NH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わす)を有するアルキルアミンを作用させることを特徴とする次の一般式



(式中R'およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを表わす)を有する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体の製法。

AN - 1966-11971F [00]

CPY - TEIK

DC - B00

FS - CPI

MC - B01-A03 B12-L05

M5 - [01] S001 S003 S005 S502 S503 S617 S702 S703 S802 S803 T502 T517 T717  
S030 S033 S050 S132 S133 S134 S142 S143 S730 S735 S736 S830 T531 T534  
T536 U500 U501 P930 Q252 M900

PA - (TEIK) TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

PN - JP39005480B B 00000000 DW196800 000pp

PR - JP19610009885 19610325

AB - J64005480 The following process and compounds (II) and (III) produced  
thereby:-

- (III) where R1 = H, lower alkyl or acyl
- R2 = lower alkyl
- Process is specifically described for:
  - R1 = H R2 = CH3
  - H C2H5
- Compounds have hair growth promoting activity with weak side-effects  
such as female hormone activity.

IW - OESTRANE DERIVATIVE

IKW - OESTRANE DERIVATIVE

NC - 001

OPD - 1961-03-25

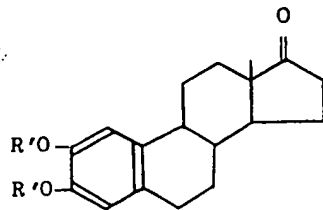
ORD - 1900-00-00

PAW - (TEIK) TEIKOKU HORMONE MFG CO LTD

TI - Oestrane derivs

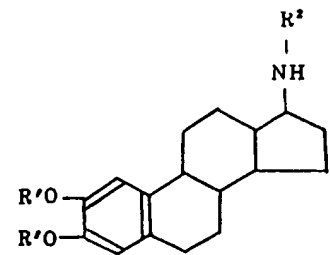


## 2 次の一般式



(式中R'は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす)を有する17-ケートーエストラン誘導体に一般式 $\text{NH}_2\text{R}^2$  (R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わす)を有するアルキルアミンを作用させて相当する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体を生成させ、次いでこれを常法に従つてステロイドのA環を還元しないような還元万

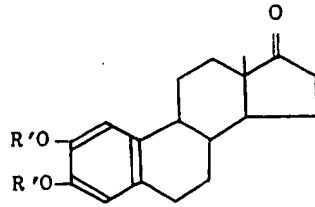
法によつて、還元することを特徴とする次の一般式



(式中R'およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを表わす)を有する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体の製法。

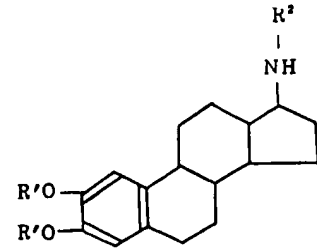


## 2 次の一般式



(式中R'は水素原子。低級アルキル基またはアシル基を表わす)を有する17-ケト-エストラン誘導体に一般式 $\text{NH}_2\text{R}^2$  ( $\text{R}^2$ は低級アルキル基を表わす)を有するアルキルアミンを作用させて相当する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体を生成させ、次いでこれを常法に従つてステロイドのA環を還元しないような還元万

法によつて、還元することを特徴とする次の一般式



(式中R'および $\text{R}^2$ は前記と同じものを表わす)を有する17-アルキルアミノ-エストラン誘導体の製法。



エストラン誘導体の製造法

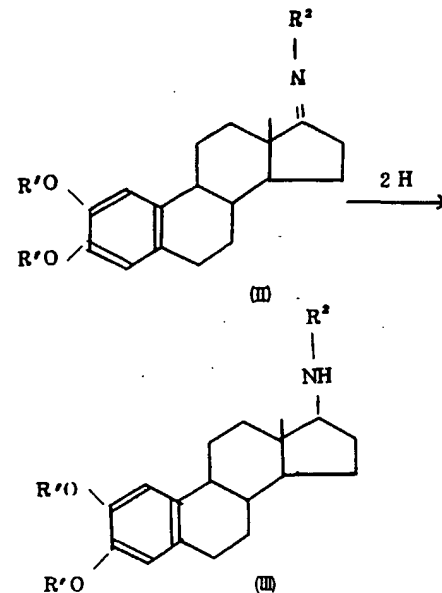
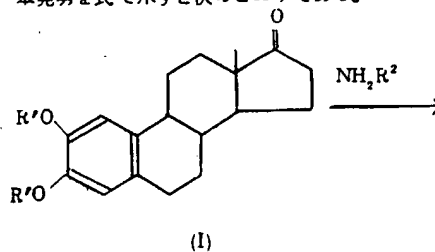
特 願 昭 36-9885  
出 願 日 昭 36. 3. 25  
発 明 者 山本俊平  
京都市右京区聖護院川原町53京都大学  
医学部附属病院内  
同 松原忠世  
同 所  
同 鈴木安司  
横浜市鶴見区下野谷町1の13鶴見化学  
研究所内  
同 中馬一操  
同 所  
出 願 人 帝國醫器製薬株式会社  
東京都港区赤坂溜池町20東邦ビルデ  
ィング  
代 表 者 山口栄一  
代 理 人 弁理士 小林正雄

発明の詳細な説明

本発明は新規なる17-アルキルイミノまたは17-アルキルアミノ-エストラン誘導体の製造法に関する

本発明によればエストロンのA環に2個の水酸基を有する17-ケート化合物またはその水酸基における誘導体(I)を原料とし、これにアルキルアミン(アルキル基は低級アルキル基である)を縮合させることにより、17-アルキルイミノ-エストラン誘導体(II)が製造される。またかくして得られる17-アルキルイミノ化合物を還元することにより、17-アルキルアミノ-エストラン誘導体(III)が製造される。

本発明を式で示すと次のとおりである。



式中Rは水素原子、低級アルキル基またはアシル基を、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わし、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の基を意味する。

本発明の実施方法について説明すると、例えば2-ニトロエストロンより製造される1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン原料としこの17-ケートン体(I)に低級アルキルアミン例えばメチルアミンまたはエチルアミンを作用させると17-アルキルイミノ体(II)を生成する。このイミノ化の際液状のアミンはそのまま使用できるが、メチルアミンのごとき常温で気体のまたは気体になりやすいアミン即ち沸点の低いアミン類を使用する場合は、加圧容器中で液化した状態で原料の17-ケートン体(I)と反応させることが適当である。またこのイミノ化の際アミンを不活性の有機溶媒例えばエタノール、ベンゼン等に冷時吸収せしめて使用し、あるいは不活性の有機溶媒中でアミンを飽和水溶液として使用し反応に供することができる。またアルキルアミンの塩例えば塩酸塩と塩基例えば炭酸カリウムにより反応時遊離のアルキルアミンを発生させながらイミノ化を行うこともできる。R'がアシル基の場合はこの反応に際し通常は脱アシル化も行われる。反応は室温またはそれ以上の温度にて行うのが普通である。さらに触媒として例えば塩化アンモニウム、塩化カルシウム等を用い

て反応時間を短縮することもできる。

次に常法に従つてステロイドのA環を還元しないような還元方法。即ち例えば錯金属水素化物またはアルコールとアルカリ金属による還元例えばエタノール中の水素化ホウ素ナトリウム、エーテル中の水素化アルミニウムリチウム、アルコールと金属ナトリウム等を用いる還元方法によつて、17-アルキルイミノ体Ⅲを還元すれば17-アルキルアミノ体Ⅳが収率よく得られる。このアミンは酸の存在により容易に酸附加塩を生成する。

本発明の目的物とする化合物Ⅲ。Ⅲならびにその化合物Ⅳは副作用としての女性ホルモン作用が極めて弱い発毛促進物質で医薬品として有用であり、化合物Ⅲはその中間体である。

次に実施例を示すが本発明はもちろんこれに限定されるものでない。

#### 実施例1

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメチルアミン5ccに溶解し、加圧器中で一夜室温に放置し、次いで未反応のメチルアミンを溜去し残液をメタノールより再結晶すると、融点285°Cの17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール470mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} = 278\text{m}\mu, \epsilon: 2500$

#### 実施例2

1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール-17-オン500mgを新たに蒸留したメタノール20ccに加え、飽和エチルアミン水溶液10ccを加えて水浴上に6時間反応させる。次いでメタノールを溜去し析出した結晶を濾別しエタノールより再結晶すると、融点280°Cの17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール380mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 277\text{m}\mu, \epsilon: 2510$

#### 実施例3

実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgをエタノール20ccに加え、さらに水素化ホウ素ナトリウム700mgを加え室温に一昼夜撹拌し、次いで水浴上に1時間処理し、冷後未反応の水素化ホウ素ナトリウムを酢酸にて分解し、水を加えて析出した結晶を濾別し、エタノールより再結晶すると融点252°Cの17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} = 277\text{m}\mu, \epsilon: 2480$

赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

この遊離アミン50mgを1ccの酢酸に溶解し、次い

で減圧にて濃縮し、残液を酢酸エチルより再結晶すると融点262~3°Cの無色針晶の酢酸塩47mgを得た。

#### 実施例4

実施例2の方法によつて得られる17-エチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを、実施例3と同様に水素化ホウ素ナトリウムにて還元し、融点245°Cの17-エチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール220mgを得た。

紫外部吸収  $\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} = 277\text{m}\mu, \epsilon: 2500$

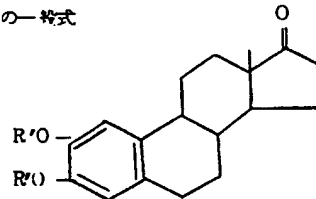
赤外部吸収にてアミンの吸収を認めた。

#### 実施例5

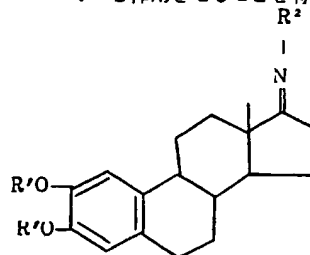
実施例1の方法によつて得られる17-メチルイミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール300mgを無水エーテル50ccと無水テトラヒドロフラン50ccに加え、水素化アルミニウムリチウムの600mgを加え水浴上に5時間加熱撹拌する。冷後酢酸エチルにて未反応の水素化アルミニウムリチウムを分解し、2N-塩酸にて処理し有機溶媒層を分りし、以下常法により精製処理し、17-メチルアミノ-1・3・5(10)-エストラトリエン-2・3-ジオール210mgを得た。

#### 特許請求の範囲

##### 1 次の一般式



(式中R'は水素原子、低級アルキル基またはアシル基を表わす)を有する17-ケート-エストラン誘導体に一般式 $\text{NH}_2\text{R}^2$ (R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表わす)を有するアルキルアミンを作用させることを特徴とする次の一般式



(式中R'およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを表わす)を有する17-アルキルイミノ-エストラン誘導体の製法。